Aus der Abteilung Neuropsychologie mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

Ergebnisse einer Behandlung von chronischen neurogenen Schmerzen mit psychotropen Medikamenten (Thymoleptika, Neuroleptika) und transcutaner elektrischer Nervenstimulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Manfred Gläser
aus Filderstadt

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549627_0019

Aus der Abteilung Neuropsychologie mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

Ergebnisse einer Behandlung von chronischen neurogenen Schmerzen mit psychotropen Medikamenten (Thymoleptika, Neuroleptika) und transcutaner elektrischer Nervenstimulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Manfred Gläser
aus Filderstadt

1980

Dekan:	Professor Dr. G. Rassner
Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H.-D. Langohr
	(Professor Dr. Dr. K. Mayer)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis Seite

1.	Einleitung	1
2.	Ätiologie der Schmerzsyndrome	4
2.1.	Postherpetische Neuralgien	4
2.2.	Schmerzsyndrome bei Läsionen peripherer Nerven, Wurzeln oder Plexus	5
2.3.	Stumpf- und Phantomschmerzen	7
2.4.	Trigeminusneuralgien	8
2.5.	Atypische Schmerzsyndrome	9
3.	Behandlungsmethoden bei chronischen neurogenen Schmerzen	9
3.1.	Psychotrope Medikamente	9
3.2.	Transkutane Nervenstimulation als Therapie bei chronisch neurogenen Schmerzen	11
4.	Patienten und Methodik	12
4.1.	Untersuchtes Krankengut	12
4.2.	Angewandte Therapiemöglichkeiten	15
4.2.1.	Neuroleptika	15
4.2.2.	Thymoleptika	17
4.2.3.	Carbamazepin	17
4.2.4.	Transcutane elektrische Nervenstimulation (TENS)	18
5.	Ergebnisse	19
5.1.	Behandlung neurogener Schmerzsyndrome mit psychotropen Medikamenten	19

Seite

5.2. Ergebnisse einer Behandlung von neurogenen Schmerzsyndromen mit psychotropen Medikamenten kombiniert mit TENS 34

5.3. Ergebnisse einer Kombinationsbehandlung von Carbamazepin (Tegretal) und Clomipramin (Anafranil) bei Trigeminus-Neuralgien 35

6. Diskussion 35

7. Zusammenfassung 46

8. Literaturverzeichnis 49

1. Einleitung

Die normale Physiologie kennt keinen Schmerz. Wo Schmerzen sind, ist Krankheit. Schmerzen werden empfunden, wenn die Reize aus der Peripherie alle hemmenden Kontrollen überwunden haben. Das Phänomen Schmerz entzieht sich einer halbwegs exakten Quantifizierung, denn Schmerz wird auch psychophysisch erlebt (18,47,48).

Die physiologische Besonderheit des Schmerzes ist, daß er in der Stärke zunehmen, sich räumlich und zeitlich summieren kann.Er kann nach Abheilung einer Verletzungsstelle fortbestehen und er kann sich ausbreiten. Schmerz aus überempfindlichen Hautgebieten kommt oft erst mit erheblicher Verzögerung zum Vorschein und hält in vielen Fällen noch lange nach der Ausblendung des eigentlichen Reizes an (63). Bereits vor 100 Jahren wurde angenommen, daß es zwei Arten des Schmerzes gibt. Aber erst in den letzten Jahren wurde diese Vorstellung anerkannt.
Der "erste Schmerz" oder die Nadelstichempfindung wird rasch von den Rezeptoren in der Haut bis zur Hirnrinde geleitet. Dieser Schmerz kann gut lokalisiert werden und er überdauert den auslösenden Reiz nicht. Der "zweite Schmerz" oder der wahre Schmerz wird langsam geleitet, kann schlecht lokalisiert werden und überdauert den aus-

lösenden Reiz (7). In der Schmerztherapie ist es diese zweite Kategorie des Schmerzes,die durch die schmerzlindernden Maßnahmen beeinflußt werden soll.

Auf dem Gebiet der Physiologie und Biochemie des Schmerzes sind in den letzten Jahren ganz entscheidende neue Erkenntnisse gewonnen worden.Ein wichtiger neuer Denkansatz für die Behandlung von Schmerzen war die 1965 von Melzack und Wall aufgestellte Gate-Control-Theorie (48). Diese Theorie geht davon aus, daß sich eine Kontrolle des Schmerzes eher durch Verstärkung der normalen physiologischen Aktivität erreichen läßt als durch zerstörende, nicht rückgängig zu machende Schädigungen am Nervensystem. Sie regte zu Behandlungsversuchen an,Schmerzen durch Aktivierung von Hemmungsmechanismen unter Kontrolle zu bringen. Behandlungsmethoden wie die elektrische Hinterstrangreizung oder die transkutane elektrische Nervenstimulation wurden entwickelt. Gleichzeitig erhielten ältere Verfahren wie Nervenblockaden und die Anwendung von Gegenreizung eine neue Bedeutung.

Schmerz ist aber nicht nur Rezeption und Perzeption eines Reizes, sondern das Schmerzerleben hängt von psychologischen Faktoren ab. Dabei spielen vorausgegangene Erfahrungen, sich daran knüpfende Bedeutungserleb-

nisse und sich daraus ergebende Erwartungen eine Rolle. Schmerz führt zu einer Beeinflussung von Affekt und Antrieb.

Unter Berücksichtigung der psychologischen Dimension des Schmerzes wird in der Neurologischen Universitätsklinik in Tübingen seit über 20 Jahren die zentralerregbarkeitsdämpfende Wirkung der Neuroleptika zur Behandlung chronischer Schmerzzustände erfolgreich benutzt. Als Folge einer solchen Therapie werden die affektiven Begleitreaktionen des Schmerzes gedämpft, und damit wird das Schmerzerleben häufig entscheidend beeinflußt. Außer der Gabe von Neuroleptika hat sich in den letzten Jahren die gleichzeitige Verabreichung von Thymoleptica durchgesetzt. Es konnte davon ausgegangen werden,daß eine Kombinationsbehandlung mit Thymoleptica und Neuroleptica noch besser in der Lage ist, den Circulus vitiosus - Schmerz, Angst, Spannung, Depression, Schmerz - zu unterbrechen.

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, mit welchem Erfolg die Kombination von Thymoleptica und Neuroleptica sowie die transcutane elektrische Nervenstimulation bei chronischen, neurogenen Schmerzsyndromen eingesetzt wurden. Es wurden Krankengeschichten und Befundprotokolle von Patienten ausgewertet, die mit

schweren Schmerzsyndromen zur Schmerzbehandlung stationär in unsere Klinik kamen. Bei diesen Patienten hatte die üblicherweise durchgeführte Schmerzbehandlung mit Analgetika zu keinem Erfolg geführt. Unter Berücksichtigung der Schwere der Schmerzzustände hielten wir Doppelblindstudien bei dieser Patientengruppe nicht für vertretbar.

2. Ätiologie der Schmerzsyndrome

Die in dieser Studie untersuchten und ausgewerteten Schmerzsyndrome gliedern sich in folgende 5 Gruppen:

2.1. Postherpetische Neuralgien:

Den akuten Erscheinungen eines Herpes zoster folgen nicht selten die äußerst hartnäckigen und sehr schmerzhaften Zosterneuralgien (50). Meistens ist der Zoster im Bereich der Thorakalsegmente lokalisiert. Häufig sind auch Kopf, Hals, Schulterblätter und Arme betroffen. Sehr selten werden die Lumbal- und Sakralsegmente befallen (58). Die Schmerzen werden von den Patienten meistens als ziehend, reißend, stark brennend oder als schneidend beschrieben. Oft besteht, vor allem bei Befall des 1. Trigeminusastes bei älteren Leuten, eine

anhaltende Hyperästhesie und Hyperpathie, wesentlich seltener eine Analgesie (56).

2.2. Schmerzsyndrome bei Läsion peripherer Nerven, Wurzeln oder Plexus

Die eigentlichen Schmerzzustände peripherer Nerven sind die Kausalgie, die Hyperpathie und die Neuralgie (45). Als Neuralgie werden im allgemeinen anfallsweise auftretende Schmerzen im Verlauf und Innervationsgebiet peripherer Nerven, von Nervenwurzeln oder Nervengeflechten bezeichnet. Während sich bei der idiopathischen Trigeminusneuralgie und der Glossopharyngicus-Neuralgie klinisch kein pathologischer Befund objektivieren läßt, handelt es sich bei der Neuralgie in der Regel um ein Symptom, das zusammen mit anderen sensiblen oder motorischen Störungen auftritt oder diesen vorausgeht. Früh und führend ist die Neuralgie meist bei Kompressionssyndromen peripherer Nerven.

Bei traumatischen, vor allem partiellen Schädigungen werden häufig sensible Mißempfindungen und als besonderes Schmerzphänomen die Hyperpathie und weniger häufig die

Kausalgie geklagt. Bei der Hyperpathie handelt es sich um spontan auftretende oder durch Berührungsreiz auslösbare schmerzhafte Mißempfindungen von meist stechend-elektrisierendem Charakter. Nach Berührungsreiz kommt es zu einer explosivartigen Ausbreitung dieser schmerzhaften Mißempfindungen im Ausbreitungsgebiet des geschädigten Nerven oder in die Umgebung der Verletzungsstelle mit Summation der Schmerzempfindung. Die Latenzzeit zwischen Reiz und Schmerzempfindung ist verlängert. Bemerkenswert ist vor allem die Tendenz zur Irradiation des Schmerzzustandes von der Verletzungsstelle über die gesamte Extremität, einen Körperabschnitt oder halbseitig bis zur Generalisation des Schmerzzustandes.

Eine solche Irradiation ist auch bei der Kausalgie zu beobachten, die ebenfalls nach umschriebenen Verletzungen peripherer Nerven auftreten kann. Im Gegensatz zur Hyperpathie besteht aber ein Dauerschmerz, der durch Berührungsreize sowie sensorische und emotionelle Reize verstärkt wird und diese Reize überdauert. Kennzeichnend für die Kausalgie sind der brennende Schmerzcharakter und die ausgeprägten vegetativ-trophischen Störungen an der betroffenen Extremität. Bei der Verursachung der Kausalgie spielen wahrscheinlich geschädigte vegetative Fasern eine maßgebliche Rolle. Jedoch ist die Pathophysiologie dieses, bemerkenswerterweise fast ausschließlich nur nach

Schußverletzungen und bei Schädigung des Nervus medianus und tibialis auftretenden Schmerzzustandes noch nicht voll befriedigend geklärt (45,47,56).

2.3. Stumpf- und Phantomschmerzen

Stumpf- und Phantomschmerzen werden nicht nur als unangenehme Form chronischer Schmerzzustände erlebt, sondern sie sind gleichzeitig die gefürchteten Folgen von Amputationen. Während beim Stumpfschmerz die Beschwerden am Stumpfende auftreten, werden beim Phantomschmerz im nicht mehr vorhandenen Körperglied starke und anhaltende Schmerzen wahrgenommen. Phantomschmerzen können auch nach vollständiger Abheilung des Stumpfendes über Jahre hinweg fortbestehen. Die Triggerzonen können sich vom kranken Glied auch in gesunde Gebiete ausdehnen. Gelegentlich lassen sich auch von der kontralateralen Seite die Schmerzen auslösen. Viele Amputierte spüren in ihrem Phantomglied den Schmerz von einer Verletzung, die sie lange vor der Verwundung oder Absetzung des Gliedes erlitten hatten. Operationen am Amputationsstumpf, die in Stumpfkorrekturen, Neuromentfernungen oder Nervendurchtrennungen bestanden, sind fast immer erfolglos geblieben (45).

2.4. Trigeminus-Neuralgien

Die Trigeminus-Neuralgie ist die häufigste Gesichtsneuralgie. Die Schmerzen sind meistens im 2. oder 3. Trigeminusast lokalisiert. Bei der idiopathischen Trigeminusneuralgie, die am häufigsten vorkommt, ist der neurologische Befund normal, so daß eine genaue Schilderung der charakteristischen Schmerzattacken entscheidend ist. Die Schmerzen sind zunächst immer einseitig und immer in der gleichen Zone lokalisiert. Sie schießen blitzartig ein, dauern meist nur wenige Sekunden und sind von kaum erträglicher Intensität. Oft werden die Schmerzepisoden durch Kauen oder Sprechen oder durch Berührung einer bestimmten Stelle im Gesichts- und Mundbereich ausgelöst (Triggerpunkte). Solche Triggerzonen finden sich sowohl extraoral als auch intraoral. Neben den häufigeren idiopathischen Fällen ohne faßbare Ursache unterscheidet man symptomatische Formen, die lediglich Ausdruck eines pathologischen Prozesses (Tumor, Entzündung, Verwachsungen usw.) in der Umgebung des N.trigeminus sind ([26]).

Nachdem die Ätiologie der Trigeminus-Neuralgie geklärt war, wurden bei unserer Therapiestudie die idiopathischen und symptomatischen Trigeminus-Neuralgien in gleicher Weise behandelt. Dementsprechend wurde das Behandlungsergebnis bei beiden Formen zusammengefaßt.

2.5. Atypische Schmerzsyndrome

Als atypische Schmerzsyndrome wurden solche Schmerzen bezeichnet, bei denen auch nach eingehender Diagnostik keine Ursachen gefunden werden konnten und die den bekannten und in typischer Weise auftretenden Neuralgien nicht zugeordnet werden konnten.

3. Behandlungsmethoden bei chronischen neurogenen Schmerzen

3.1. Psychotrope Medikamente

Seit über 20 Jahren werden Neuroleptika auch in der Neurologischen Universitätsklinik bei der Behandlung chronischer Schmerzzustände angewendet. Die ersten Berichte über den guten Therapieerfolg sind ebenfalls vor etwa 20 Jahren erschienen (17,29,35,36,38). Das Behandlungsprinzip beruht darauf, daß man sich die zentralerregbarkeitsdämpfende Wirkung der Neuroleptika zunutze macht (28,29,30). In den letzten Jahren hat sich außer der Anwendung von Neuroleptika in der Schmerztherapie die Kombination mit Thymoleptika und Neuroleptika immer stärker durchgesetzt (10,31,33,53,61). Diese Kombina-

tionsbehandlung hat sowohl zentrale als auch periphere Wirkung. Als zentrale Hauptwirkung muß die "Entpersönlichung" des Schmerzes angesehen werden. Die Patienten berichten zwar noch über Schmerzen, aber sie erleiden sie nicht mehr bewußt (30,54).

Da die Psychopharmaka in der Peripherie meist antihistaminerg, antiserotoninerg und auch anticholinerg wirken, könnten sie möglicherweise auch einen Einfluß auf schmerzauslösende Substanzen haben (29).

Ferner bewirkt eine Kombinationsbehandlung mit Neuroleptika und Thymoleptika eine Analgetika-Potenzierung, d.h. Analgetika können gespart werden.

Das Antikonvulsivum Tegretal hingegen wird heute hauptsächlich bei der Trigeminus-Neuralgie sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Neuroleptika und/oder Thymoleptica angewendet (15,62). Seit 1962 gilt es hier als Mittel der Wahl. Sein antikonvulsiver Effekt ist weit stärker als der des Diphenylhydantoins, einem, vor allem früher, bei der Trigeminus-Neuralgie angewandten Präparat. Die Wirkung des Carbamazepins (Tegretal) beruht auf der Unterdrückung der polysynaptischen Flexorreflexe und der Verhinderung posttetanischer Potenzierung (6,12). Über die positiven Erfahrungen mit diesem Medikament sind mehrere Arbeiten veröffentlicht worden (13,22,27,41).

3.2. Transcutane elektrische Nervenstimulation als Therapie bei chronischen neurogenen Schmerzen

Bei der transcutanen Nervenstimulation ist man bestrebt, durch elektrischen Strom niederer Spannung oder Stromstärke eine Analgesie zu erzielen (52). Die elektrische Stimulation zur Therapie des Schmerzes scheint eine sehr alte Methode zu sein. Schon ein Jahrhundert vor Christi wurden nachweislich Versuche unternommen, durch Auflegen lebender schwarzer Zitterrochen auf schmerzhafte Körperstellen eine Linderung zu erzielen (25). Viele Methoden undVersuche wurden auch im Mittelalter und vor allem im vorigen Jahrhundert angewandt bzw. erprobt. Bis zum Jahre 1965 galten diese Methoden aber als Versuche der Außenseitermedizin (9, 59). Ein wichtiger neuer Denkansatz für die Behandlung von Schmerzen brachte die 1965 von Melzack und Wall aufgestellte Gate-Control-Theorie (14,47,48). Diese Theorie geht davon aus, daß sich eine Kontrolle des Schmerzes eher durch Verstärkung der normalen physiologischen Aktivitäten erreichen läßt als durch zerstörende, nicht mehr rückgängig zu machende Schädigungen. Sie regte zu Behandlungsversuchen an, die Schmerzen durch Aktivierung von Hemmungsmechanismen unter Kontrolle zu bringen. Ein Verfahren, das unter Berücksichtigung dieser neuen Erkenntnisse über die Neuromodulation entwickelt wurde, war die transcutane elektrische

Nervenstimulation. Dabei werden kleine Impulsgeneratoren verwendet, die elektrische Signale über die Haut an die Nervenfasern weitergeben (39,52). Der Vorteil dieser Methode gegenüber anderen Stimulationsverfahren liegt darin, daß die Stromüberleitung durch Oberflächenelektroden geschieht, die auch der Laie selbst anlegen kann (32,59,60). Die Stimulationscharakteristik der verwandten Signale entspricht der, welche notwendig ist, um eine Impulsweiterleitung in den dicken, markhaltigen Fasern zu erreichen. Es werden asymmetrische, biphasische oder auch rechtwinklige monophasische Stromstöße angewendet.

4. Patienten und Methode

4.1. Untersuchtes Krankengut

Es wurden die Krankengeschichten und Befundprotokolle von insgesamt 134 Patienten ausgewertet, die in der Zeit von 1967 bis zum 30. April 1980 in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen entweder stationär oder ambulant behandelt wurden. 57 %, d.h. 76 der Patienten waren Frauen, 43%, d.h. 58 waren Männer. Die Patienten waren im Alter zwischen 25 und 86 Jahren.

Bei insgesamt 28 Patienten wurde die Diagnose postherpetische Neuralgie gestellt. 32 Patienten wurden wegen Schmerzen nach Läsionen peripherer Nerven, Wurzeln oder Plexus behandelt. Wegen Stumpf- und Phantomschmerzen wurden 22 Patienten behandelt. Bei insgesamt 15 Patienten wurde die Diagnose Trigeminusneuralgie gestellt. 7 Fälle wurden der Gruppe atypische Schmerzsyndrome zugeordnet.

Tabelle 1 zeigt die Ätiologie der Schmerzsyndrome. Alle 104 Fälle wurden mit psychotropen Medikamenten behandelt.

Weitere 30 Patienten mit neurogenen Schmerzsyndromen wurden zusätzlich mit transcutaner elektrischer Nervenstimulation behandelt.

Um Aufschluß über den Langzeiterfolg der Therapie zu erhalten, wurden Nachuntersuchungen durchgeführt. Diese Nachuntersuchungen konnten allerdings nur bei 37 Patienten vorgenommen werden. Die übrigen Patienten sind nicht mehr in die Klinik gekommen.

Bei den Nachuntersuchungen wurde zwischen zwei Therapiegruppen unterschieden:

Ätiologie der Schmerzsyndrome

Postherpetische Neuralgien	28 (27%)
Schmerzsyndrom bei Läsionen peripherer Nerven, Wurzeln oder Plexus	32 (31%)
Stumpf- und Phantomschmerzen	22 (21%)
Atypische Schmerzsyndrome	7 (7%)
Trigeminusneuralgien	15 (15%)
	104 (100 %)

Tab.1. Ätiologie der mit psychotropen Medikamenten behandelten Schmerzsyndrome.

1. Patienten, die mit Anafranil und/oder Neuroleptika behandelt wurden,
2. Patienten mit psychopharmakologischer Behandlung in Kombination mit transcutaner elektrischer Nervenstimulation.

4.2. Angewandte Therapiemöglichkeiten

Die in der Neurologischen Klinik und Poliklinik durchgeführte Schmerztherapie gliederte sich in vier Therapiegruppen:

1. Behandlung mit Neuroleptika,
2. Kombinationsbehandlung mit Clomipramin und/oder geringen Dosen von Neuroleptika,
3. Behandlung mit Tegretal,
4. Zusätzliche Behandlung mit transcutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS).

4.2.1. Neuroleptika

Die Phenothiazine werden zu den stimulierenden Neuroleptika gezählt (49). Phenothiazine beeinflussen die Funktion von Noradrenalin-, Dopamin-, Serotonin-, Hista-

min- und Acetylcholin-Neuronen. Sie wirken lokalanästhetisch und membranstabilisierend und beeinflussen die Freisetzung, Speicherung und Wiederaufnahme von zentralen Transmittern in die präsynaptischen Nervenendigungen (34). Die Wirkungen bestehen in einer tiefen Beruhigung, und die Patienten werden ausgeglichen; die Schläfrigkeit erhöht sich dabei etwas (30). Außer ihrem Hauptanwendungsgebiet, der Psychiatrie, werden sie bei der Behandlung chronischer Schmerzzustände angewendet (61). Die in der Neurologischen Klinik angewandten Präparate sind: Laevopromazin (Neurocil^{R}), Promethazin (Atosil^{R}) und Thioridazin (Melleril^{R}).

Der Prototyp der Butyrophenone ist Haloperidol (Haldol^{R}) (34). Diese Substanz ist sehr stark neuroleptisch wirksam, d.h. sie ist angst- und spannungslösend sowie zentralnervösdämpfend ohne relevante sedative Wirkung. Bei der kombinierten Schmerzbehandlung mit Antidepressiva tritt sowohl peripher als auch zentral eine Verbreiterung des Wirkungsspektrums ein (31). Als Nebenwirkungen können u.a. ein Parkinsonsyndrom auftreten oder auch - sehr selten - initiale Dyskinesien (28). Im allgemeinen lassen sich diese Nebenwirkungen aber gut beherrschen.

4.2.2. Thymoleptika

Bei den Antidepressiva werden vor allem tricyclische Antidepressiva in der Schmerzbehandlung verwendet. In den letzten 4 Jahren wurden in der Neurologischen Klinik chronische Schmerzzustände aufgrund positiver Erfahrungen mit dem tricyclischen Antidepressivum Clomipramin (Anafranil®) behandelt. Clomipramin ist ein chloriertes Imipramin (Tofranil®) (8,10,33). Seine Wirkeigenschaften sind psychosomatisch bipolar, d.h. es ist depressionslösend und psychomotorisch leicht aktivierend (11,28,34,48). Es wird in der Psychiatrie bei endogenen Depressionsn angewendet und wirkt auch bei neurotischen, reaktiven und solchen Depressionen, bei senilen Veränderungen sowie bei der Schizophrenie (10). Bei der Behandlung chronischer Schmerzsyndrome in Kombination mit Neuroleptika wird es seit etwa 10 Jahren mit gutem Erfolg angewendet (20,28,29,30,53,54). Als Nebenwirkungen kommen Blutdrucksenkung und Tachycardie sowie Schwindel und Kopfschmerzen vor. Weitere Nebenwirkungen sind teilweise denen der Neuroleptika identisch, die aber im allgemeinen gut zu beherrschen sind.

4.2.3. Carbamazepin (Tegretal)

Carbamazepin ist bei oberflächlicher Betrachtung der Imi-

pramin ähnlich, d.h. es enthält dessen Ringsystem (34,38,40). Es wird hauptsächlich als Therapeutikum bei der Trigeminusneuralgie verwendet. Außerdem findet es Anwendung bei der Behandlung cerebralorganischer Anfälle und der Migräne. Zur Behandlung von neurogenen Schmerzen in Kombination mit Neuroleptika und/oder Antidepressiva findet es neuerdings ebenfalls Anwendung (12,38,15). An Nebenwirkungen können Müdigkeit, Ataxie und Nausea auftreten.Es wurden auch einige Fälle einer aplastischen Anämie berichtet (49).

4.2.4. Transcutane elektrische Nevernstimulation (TENS)

In der Neurologischen Poliklinik wurde in täglichen ambulanten Sitzungen ca. 2 Wochen lang bei 30 Patienten ein transcutaner Nervenstimulator Modell "Miniceptor 2" der Firma Science Trading GmbH, Frankfurt, eingesetzt. Die transcutane Nervenstimulation wurde jeweils 30 bis 45 Minuten lang durchgeführt. Dabei wurde auf folgende Erfolgskriterien geachtet: 1. Die Dauer der Zeit vom Einschalten des Gerätes bis zum Verschwinden des Schmerzes. 2. Die Dauer der Zeit nach Abschalten des Gerätes bis zum Wiederauftreten der Schmerzen. Als Maß für den Therapieerfolg galt die Abnahme der Zeitdauer bis zur Schmerzfreiheit nach Anschalten des Gerätes und die Zunahme des schmerz-

freien Intervalles nach Abschalten des Gerätes. Wenn nach diesen ambulanten Sitzungen ein schmerzlindernder Effekt erzielt wurde, konnten die Patienten zu Hause diese Behandlung fortsetzen.

5. Ergebnisse

5.1. Behandlung neurogener Schmerzsyndrome mit psychotropen Medikamenten

Die Abbildungen 1-7 zeigen das Behandlungsergebnis bei insgesamt 82 Patienten mit neurogenen Schmerzen. Als neurogene Schmerzen wurden eindeutig definierte Schmerzsyndrome verstanden, die als Folge einer traumatischen oder entzündlichen Schädigung peripherer Nerven, von Nervengeflechten oder von Nervenwurzeln entstanden waren. Die klinischen Symptome äußerten sich als Neuralgien, Hyperpathien oder Kausalgien. Die Behandlung mit Neuroleptika allein wurde mit dem Ergebnis einer Behandlung mit Clomipramin (Anafranil) in Kombination mit geringen Dosen von Neuroleptika verglichen. Bei der in den Abbildungen dargestellten linken Gruppe wurde Clomipramin initial in langsam steigender Dosierung bis zu 6 Ampullen in Laevulose-Lösung durch Infusion gegeben. Erst danach erfolgte der Übergang auf eine orale Dauerbehandlung mit

3 bis 6 mal 25 mg Clomipramin täglich. Es wurde davon ausgegangen, daß der vollständige Wirkungseintritt der thymoleptischen Behandlung erst am 6. bis 10. Tag eintritt. Zumindest anfangs wurden, vor allem bei heftigen Schmerzzuständen und dadurch bedingten Schlafstörungen, zusätzlich Neuroleptika, insbesondere Neurocil^{R}, seltener Melleril^{R} sowie Haldol^{R} gegeben.

Bei der rechten Gruppe, welche 42 Patienten umfaßt, wurde eine Kombinationsbehandlung mit Atosil^{R} und Neurocil^{R} einschleichend und in hoher Dosierung durchgeführt.

Das Behandlungsergebnis wurde in 5 Stufen klassifiziert: Vollständige, gute, geringe und ausgebliebene Besserung sowie Abbruch der Behandlung wegen Unverträglichkeit. Als Maß für die Besserung dienten die Angaben der Patienten über den Grad der Schmerzlinderung bzw. über Schmerzfreiheit, die Reduktion der Analgetika-Dosis, die Verbesserung des Nachtschlafes und die Zunahme an körperlicher Aktivität. Die Befundprotokolle wurden von 2 Untersuchern unabhängig voneinander ausgewertet.

Wie die Abbildung 1 zeigt, wurde bei der postherpetischen Neuralgie mit Neuroleptika allein bei 10 von 18 Patienten (56%) eine gute, bei einem Patienten (6%) eine vollständige und bei 3 Patienten (16%) eine geringe Besserung er-

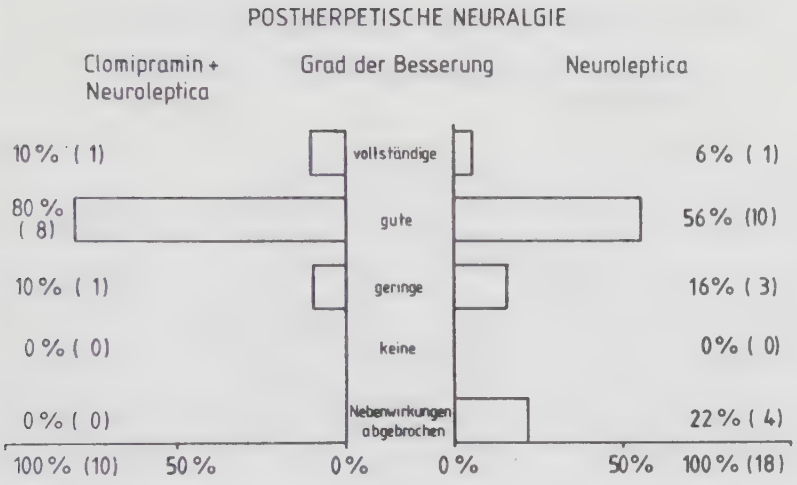

Abb.1. Ergebnis einer Kombinationsbehandlung von Clomipramin und geringen Dosen von Neuroleptika im Vergleich mit einer alleinigen Neuroleptika-Therapie.

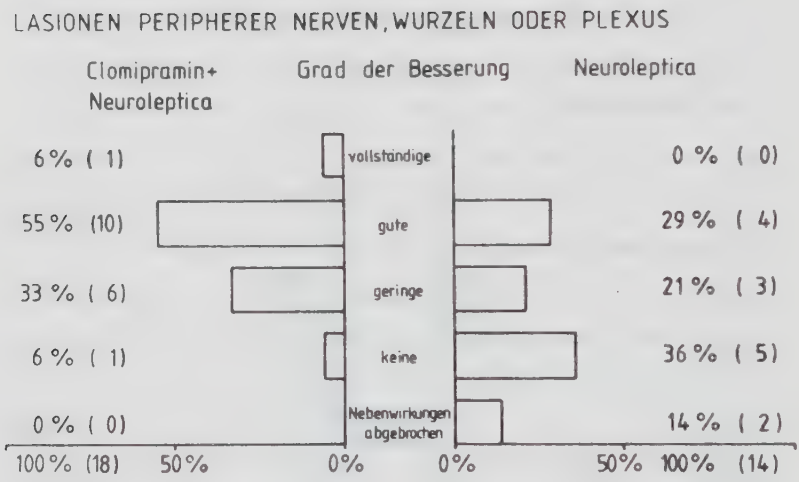

Abb.2. Legende s.Abb.1, Erklärung s. Text.

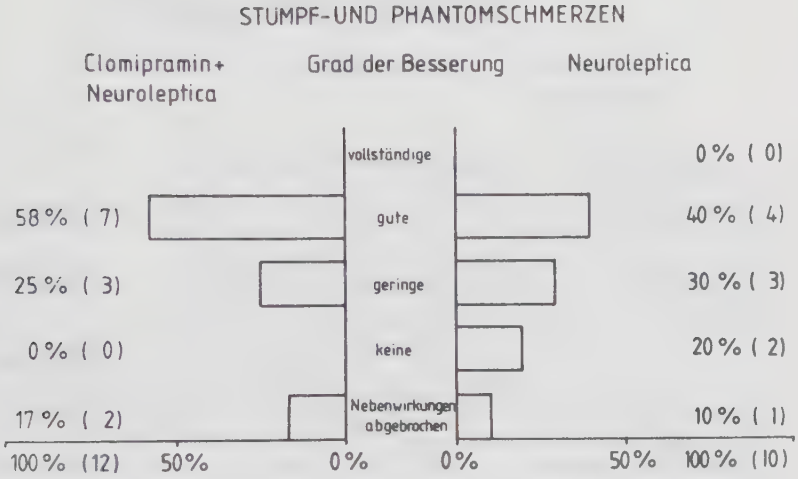

Abb.3. Legende s.Abb.1, Erklärung s.Text.

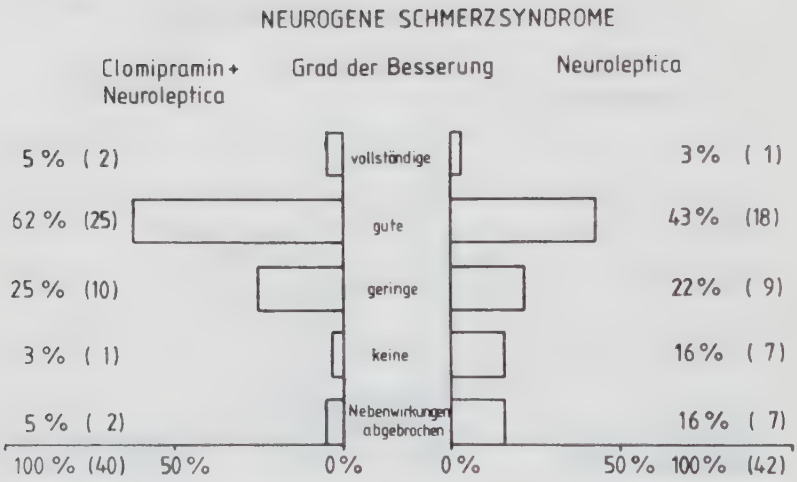

Abb.4. Legende s.Abb.1, Erklärung s.Text.

NEUROGENE SCHMERZSYNDROME

	ERFOLG	KEIN ERFOLG	GESAMTZAHL
NEUROLEPTICA	19 (45%)	23 (55%)	42
CLOMIPRAMIN + NEUROLEPTIKA	27 (68%)	13 (32%)	40

CHI – QUADRAT = 40.06 > 6.635 = CHI-QUADRAT
1;0.01

Abb.5. Statistischer Vergleich des Erfolges einer Kombinationsbehandlung von Clomipramin und Neuroleptika mit dem Ergebnis einer alleinigen Neuroleptika-Behandlung.

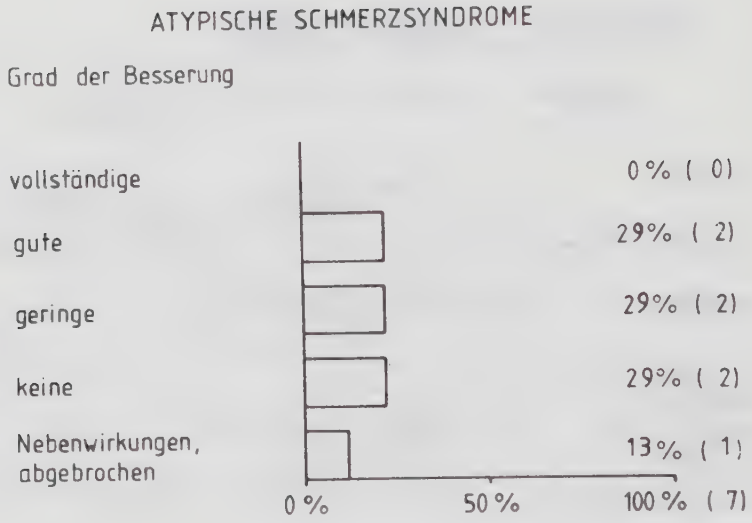

Abb.6. Behandlungsergebnis bei atypischen Schmerzsyndromen mit Clomipramin und/oder Carbamazepin und/oder Neuroleptika.

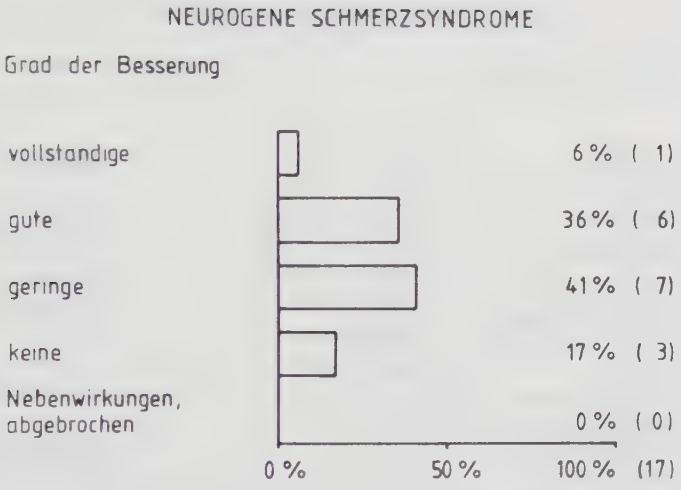

Abb.7. Langzeitergebnisse einer Behandlung mit Clomipramin und geringen Dosen von Neuroleptika bei neurogenen Schmerzen.

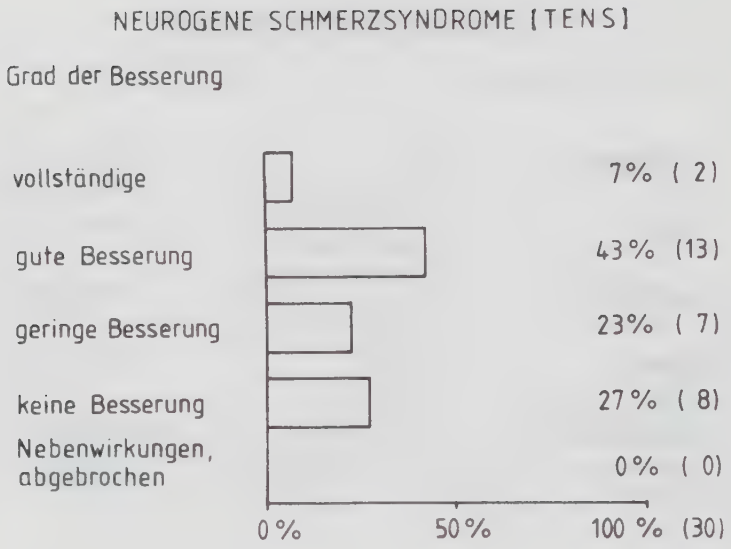

Abb.8. Ergebnisse einer Behandlung von neurogenen Schmerzen mit transcutaer elektrischer Nervenstimulation in Kombination mit der Gabe von psychotropen Medikamenten.

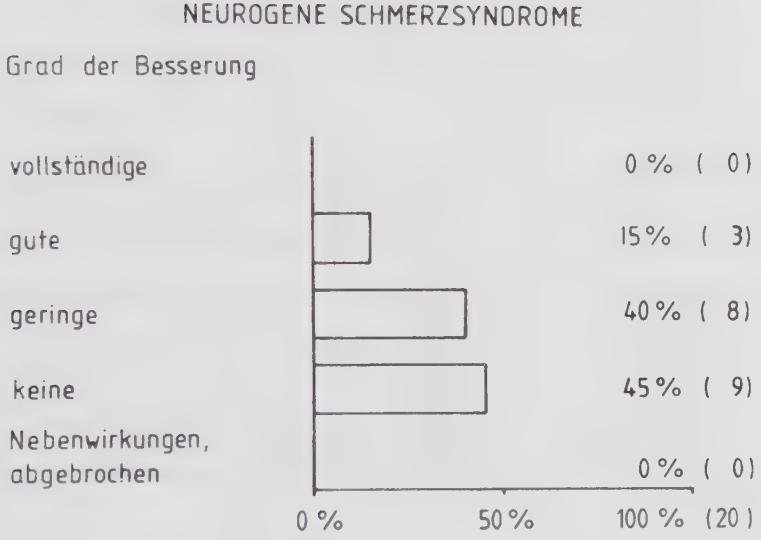

Abb.9. Langzeitergebnisse einer TENS-Behandlung bei neurogenen Schmerzen.

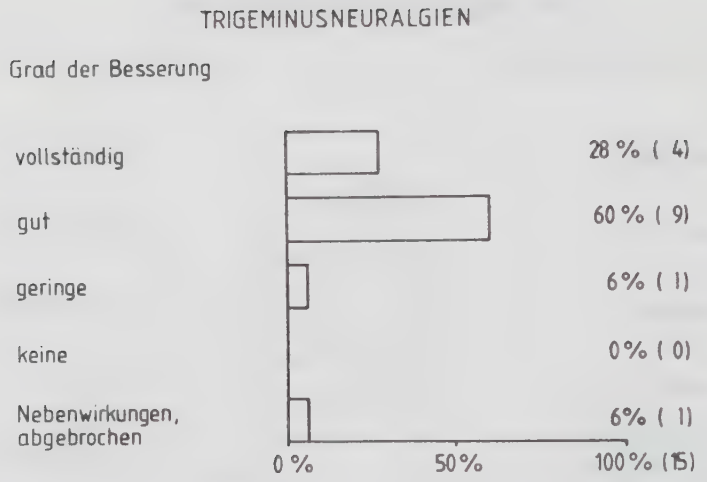

Abb.10. Ergebnisse einer Kombinationsbehandlung mit Carbamazepin, Clomipramin und/oder Neuroleptika bei Trigeminus-Neuralgien.

zielt. Bei 4 Patienten (22%) mußte die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Solche Nebenwirkungen waren Tachycardie mit Blutdrucksenkung und orthostatischem Kollaps, Störungen der Funktion des Magen-Darmkanals und der Blase.

Bei den Patienten, die mit Clomipramin und geringen Dosen von Neuroleptika behandelt wurden, wurde bei 8 von 10 Patienten (80%) eine gute Besserung und bei einem Patienten eine vollständige Besserung erzielt. Bei einem Patienten wurde nur eine geringe Besserung erreicht. Bei keinem der Patienten mußte die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Wie die Abbildung 2 zeigt, wurde bei Schmerzsyndromen nach traumatischen Läsionen peripherer Nerven, Wurzeln oder Plexus in 10 von 18 Fällen (55%) mit Clomipramin eine gute Besserung erreicht. Bei einem Patienten konnte eine vollständige Schmerzfreiheit erzielt werden. Nebenwirkungen traten in dieser Gruppe nicht auf. Im Vergleich dazu kam es nur bei 4 von 14 Fällen(29%) zu einem guten Ergebnis mit einer alleinigen Neuroleptika-Behandlung. Bei 2 Patienten dieser Gruppe mußte die Behandlung wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden.
Aus der Abbildung 3 ist ersichtlich, daß bei den Patienten mit Stumpf- und Phantomschmerzen die Behandlungsergebnisse

in der Clomipramingruppe denen der Neuroleptika-gruppe ebenfalls überlegen waren. Bei 7 von 12 Patienten (58%) kam es zu einer guten Besserung. Bei 2 mit Clomipramin behandelten Patienten mußte die Behandlung aber vorzeitig wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden. Bei diesen Patienten trat vorübergehend ein Verwirrtheitszustand auf.

In der Neuroleptika-Gruppe zeigte sich eine gute Besserung bei 4 von 10 Fällen (40%). Bei einem Patienten mußte wegen Blutdruckabfalls die Behandlung abgebrochen werden.

Die Abbildung 4 zeigt zusammengefaßt den Behandlungserfolg bei neurogenen Schmerzsyndromen. Mit Neuroleptika allein wurde eine gute Besserung bei 18 von 42 Patienten (43%) erreicht. Bei einem Patienten zeigte sich eine vollständige Besserung. Bei 7 Patienten (16%) mußte die Behandlung wegen Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall und Tachycardie abgebrochen werden.

Bei Gabe von Clomipramin zeigte sich eine vollständige Remission der Schmerzen bei 2 von 40 Patienten (5%). Bei 25 von 40 Patienten (62%) kam es zu einer guten Besserung. Bei 2 Patienten (5%) kam es zu Nebenwirkungen, die zu Behandlungsabbruch führten.

Die Abbildung 5 zeigt den statistischen Vergleich der Erfolge der Neuroleptikabehandlung mit dem Erfolgsergebnis einer Behandlung mit Clomipramin in Kombination mit kleinen Dosen von Neuroleptika. Als Erfolg wurde in diesem Vergleich nur die vollständige und gute Besserung gewertet. Die Abbildung zeigt die signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Clomipramin. Eine Clomipraminbehandlung war in 68% der Fälle erfolgreich, während sich bei einer alleinigen Neuroleptika-Behandlung nur in 45% der Fälle ein Erfolg einstellte.

Die Abbildung 6 zeigt die Behandlungsergebnisse bei atypischen Schmerzsyndromen, d.h. bei solchen Schmerzen, bei denen keine neurologischen oder anderen organischen Ursachen gefunden werden konnten. Nur bei 2 Patienten (29%) konnte mit Clomipramin und/oder Neuroleptika und/oder Carbamazepin eine gute Besserung erzielt werden.

Um eine Aussage über den Langzeiterfolg der mit Clomipramin behandelten Patienten machen zu können, wurden Nachuntersuchungen durchgeführt. 17 Patienten erschienen zu den Kontrolluntersuchungen. Seit dem letzten Klinikaufenthalt und der Beurteilung des Behandlungserfolges lagen durchschnittlich 14 Monate. Wie die Abbildung 7 zeigt, konnte bei 7 Patienten (42%) eine gute oder vollständige Besserung registriert werden. Bei 3 Patienten (17%) zeigte sich keine Besserung. 7 Patienten gaben noch eine geringe Besserung an.

5.2. Ergebnisse einer Behandlung von neurogenen Schmerzsyndromen mit psychotropen Medikamenten (Clomipramin und Neuroleptika) kombiniert mit transcutaner elektrischer Nervenstimulation

Bei dieser Gruppe wurden die neurogenen Schmerzen von Patienten behandelt, bei denen nach medikamentöser Behandlung ein Erfolg nicht eingetreten war. In der Regel wurde bei diesen Patienten außer der transcutanen elektrischen Nervenstimulation die Therapie mit psychotropen Medikamenten zusätzlich fortgesetzt. Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse einer 14-tägigen Therapie mit transcutaner elektrischer Nervenstimulation. Bei 13 Patienten (43%) wurde dabei eine gute Besserung erzielt. Bei 2 Patienten (7%) war eine vollständige Besserung festzustellen. Das Behandlungsergebnis einer durchgeführten Kontrolluntersuchung zeigt die Abbildung 9. Zwischen der letzten ambulanten Nervenstimulation und der Kontrolluntersuchung lagen durchschnittlich 5 Monate. Diese Patienten führten die Nervenstimulation zu Hause selbst durch. Es ist zu erkennen, daß nur bei 3 Patienten (15%) noch eine gute Besserung festzustellen war. 8 Patienten (40%) gaben noch eine geringe Besserung an. Keine Besserung stellten 9 Patienten (45%) fest.

5.3. Ergebnisse einer Kombinationsbehandlung von Carbamazepin (Tegretal) und Clomipramin (Anafranil) bei Trigeminusneuralgien

Bei Patienten mit Trigeminusneuralgien, bei denen Carbamazepin (Tegretal®) keine eindeutige Besserung bewirkt hatte, wurden zusätzlich Clomipramin (Anafranil®) und/oder Neuroleptika gegeben.

Die Abbildung 10 zeigt das gute Ergebnis bei dieser Patientengruppe. 13 Patienten (88%) zeigten eine vollständige oder gute Besserung. Die Versagerquote betrug 0 %. Allerdings mußte die Behandlung bei 1 Patienten wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden.

6. Diskussion

Bereits seit 20 Jahren wird die zentralerregbarkeitsdämpfende Wirkung der Neuroleptika zur Behandlung chronischer Schmerzzustände benutzt. Über die gute Wirkung von Neuroleptika allein oder von Neuroleptika zumindest zu Beginn der Behandlung kombiniert mit anderen schmerzlindernden Medikamenten wurde wiederholt berichtet (17,

44,46,50). Wesentlich bei dieser medikamentösen Schmerzbehandlung ist, daß die Neuroleptika hoch genug dosiert und lange genug gegeben werden, u.U. als Dauermedikaiton. Eine solche Therapie ist belastet durch die stark dämpfende Wirkung und die anderen bekannten Nebenwirkungen der Neuroleptika. Die gleichzeitige Verabreichung von Antidepressiva, die sich in den letzten Jahren zunehmend durchsetzt, führt zu einer Reduktion der Neuroleptika-Dosis und somit zu einer Verminderung der Neuroleptika-Nebenwirkungen. Die gute Wirkung einer Kombination von Antidepressiva und Neuroleptika wird vor allem dadurch erklärt, daß eine Veränderung des Schmerzerlebens bewirkt wird (28,29,8). Es wird von einer "Entpersönlichung" des Schmerzes und von einer "Schmerzdistanzierung" gesprochen. Die Patienten geben an: "Ich habe noch Schmerzen, aber sie tun mir nicht mehr weh" oder "Ich habe noch Schmerzen, aber sie sind weit weg" (30,31).

Schmerz ist nicht nur Empfindung, Wahrnehmung und bewußtes Erleben, sondern Schmerz führt auch zu einer Affektaktivierung, die soweit gehen kann, daß Schmerzen nicht mehr Symptom einer Krankheit sind, sondern daß der Schmerz zur Krankheit an sich, d.h. zur Schmerzkrankheit werden kann. Langdauernde Schmerzen und körperliche Erkrankungen führen sehr häufig zu einer Verschiebung der Stimmungslage in Richtung einer Depression. Gleichzeitig kommt es zu schweren Angstzustän-

den. Eine kombinierte Behandlung mit Neuroleptika und Antidepressiva kann diesen Circulus vitiosus wahrscheinlich unterbrechen.

Neben der zentralen Wirkung können die Psychopharmaka möglicherweise auch eine periphere analgetische Wirkung verursachen, indem sie auf die schmerzauslösenden Substanzen in der Peripherie einwirken. Psychopharmaka haben in der Peripherie bekanntlich meist eine antihistaminerge, antiserotoninerge und anticholinergische Wirkung (31).

In den letzten 3-4 Jahren hat sich bei uns zunehmend das Clomipramin (Anafranil^{R}) bei der Behandlung chronischer neurogener Schmerzzustände bewährt. Die Behandlung erfolgt initial in langsam steigender Dosierung bis zu 6 Ampullen in Laevulose-Lösung durch Infusion pro Tag, erst danach erfolgt der Übergang auf eine Dauerbehandlung oral mit 3-6 mal 25 mg täglich. Die vollständige Wirkung der thymoleptischen Behandlung tritt oft erst am 6.-10. Tag ein. Zumindest anfangs werden vor allem bei heftigen Schmerzzuständen und dadurch bedingten Schlafstörungen zusätzlich Neuroleptika, vor allem Neurocil^{R} und seltener Melleril^{R} und Haldol^{R} gegeben. Die Behandlung wurde nur bei genau definierten neurogenen Schmerzen, d.h. bei solchen Schmerzen, die als Folge intensiver nociceptiver Reize in der Peripherie entstanden waren, durchgeführt. Bei diesen Schmerzsyndromem zeigte sich die eindeutige Überlegenheit einer kombinierten Behandlung mit Clomipramin

(Anafranil^{R}) und Neuroleptika über eine alleinige Neuroleptika-Behandlung. Bei unseren Patienten mit Zoster-Neuralgie zeigte sich in 9 von 10 Fällen unter einer Behandlung mit Clomipramin und geringen Dosen von Neuroleptika eine vollständige und gute Besserung. Auch andere Autoren haben über gute Erfolgsergebnisse bei der postherpetischen Neuralgie nach Anwendung tricyclischer Antidepressiva berichtet. Sowohl Hatangdi et al. (19) als auch G.R.Gerson et al. (15) haben eine Kombinationsbehandlung mit Carbamazepin (Tegretal^{R}) und Antidepressiva durchgeführt. Unter der Gabe von Carbamazepin und Nortriptylin oder Imipramin kam es bei 27 (79%) von 34 Patienten mit postherpetischer Neuralgie zu einer vollständigen oder guten Besserung der Beschwerden (19). Gerson et al. (15) stellten fest, daß das Erfolgsergebnis einer Kombinationsbehandlung mit Carbamazepin und Clomipramin bei 16 Patienten mit postherpetischer Neuralgie dem Behandlungserfolg mit transcutaner elektrischer Nervenstimulation bei 13 Patienten mit postherpetischer Neuralgie signifikant überlegen war. Auch Kocher (28,29) berichtete über gute Erfolge einer Kombinationsbehandlung von Thymoleptika und Neuroleptika bei postherpetischen Neuralgien.

Auch bei Schmerzsyndromen als Folge einer Läsion peripherer Nerven, Wurzeln oder Plexus war die Behandlung mit Clomipramin und geringen Dosen von Neuroleptika einer alleinigen Neuroleptika-Behandlung deutlich überlegen. Bei 11 von 18

Patienten (61%) zeigte sich eine vollständige oder gute Besserung, während bei einer alleinigen Neuroleptika-Behandlung nur in 4 von 14 Fällen (29%) ein guter Erfolg zu erkennen war.

Bei Stumpf- und Phantomschmerzen zeigte sich in 7 von 10 Fällen (58%) mit einer Clomipramin-Behandlung ein gutes Erfolgsergebnis. Bei einer alleinigen Neuroleptika-Behandlung kam es nur in 4 von 10 Fällen zu einem guten Erfolg. Alle beschriebenen Schmerzsyndrome ließen sich als neurogene Schmerzen zusammenfassen, so daß im Vierfelder-Test Erfolg oder Mißerfolg einer alleinigen Neuroleptika-Behandlung mit dem Ergebnis einer Clomipramin-Behandlung in Kombination mit geringen Dosen von Neuroleptika verglichen werden konnte. Als Erfolg wurde gewertet, wenn es zu einer vollständigen oder guten Besserung kam. Kein Erfolg wurde definiert als geringe oder ausgebliebene Besserung oder wenn die Behandlung wegen Medikamenten-Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte.

Von 42 Patienten mit neurogenen Schmerzen, die einer alleinigen Neuroleptika-Behandlung unterzogen wurden, konnte bei 19 (45%) ein Erfolg und bei 23 (55%) kein Erfolg festgestellt werden. Im Vergleich dazu zeigten von 40 Patienten, die einer Clomipramin-Behandlung unterzogen wurden, 27 (68%) einen Erfolg, während nur bei 13 Patienten (32%)

kein Erfolg festzustellen war. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Diese Ergebnisse beweisen die eindeutige Überlegenheit einer kombinierten thymoleptischen und neuroleptischen Behandlung über eine alleinige Neuroleptika-Therapie bei neurogenen Schmerzen. Möglicherweise haben Thymoleptika und insbesondere das Clomipramin eine spezifische Wirkung auf das zentrale schmerzhemmende System. Die besondere Rolle von Clomipramin wird auch durch die Beobachtungen anderer Autoren gestützt, die zeigen konnten, daß bei Schmerzzuständen die Kombination von Clomipramin/Haloperidol eine höhere Erfolgsquote brachte als die Kombination von Imipramin/Haloperidol (2,28,29,30,31).

Unter Berücksichtigung neuerer anatomischer, biochemischer und pharmakologischer Untersuchungen kann ein descendierendes schmerzhemmendes System angenommen werden (4,48). Bei der absteigenden Kontrolle der afferenten Information bei Schmerzreizung spielen vor allem Strukturen im Hirnstamm eine wichtige Rolle: Das periaquäductale Grau (PAG) und die Raphe-Kerne (17,27,39). Bei wachen Versuchstieren läßt sich nämlich von dort durch lokale elektrische Reizung eine wirkungsvolle Analgesie erzeugen. Die absteigende Hemmung, die von den Raphe-Kernen des Hirnstamms ausgeht, ist neuerdings auch mit biochemischen und pharmakologischen Methoden untersucht worden. Eine Aktivierung

von Neuronen im Mittelhirn in der Gegend des periaquäductalen Graus z.B. durch elektrische Stimulation, durch die Gabe von Opiaten und möglicherweise auch durch psychologische Faktoren erregt Neurone der rostralen Medulla oblongata (Raphe-Kerne), von denen einige Serotonin (5-HT) als Neurotransmitter enthalten. Die medullären Neurone ihrerseits projizieren zu spinalen Schmerztransmissons-Neuronen im Hinterhorn, die gehemmt werden. Unter Berücksichtigung dieser Befunde wird die hemmende Wirkung auf Rückenmarksneurone durch den Neuromodulator Serotonin bewirkt, d.h. die absteigenden schmerzhemmenden Systeme sind serotoninerg.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß bei Absinken der Serotoninkonzentration in der Medulla oblongata die Schmerzschwelle vermindert ist (3,57). Durch Gabe von Serotonin-Vorstufen und durch die intraventrikuläre Injektion von Serotonin konnte die Schmerzschwelle bei Ratten und Mäusen wieder angehoben werden (3). Auch die analgetische Wirkung von Morphin soll mindestens teilweise über die 5-HT-Neurone vermittelt werden. Neuere Befunde zeigen, daß an den neuronalen Morphinrezeptoren auch die sogenannten endogenen Opiate (Endorphine, Enkephaline) angreifen (16,37). Den endogenen Opiaten wird eine Funktion bei vielen Arten der Schmerzbeeinflussung zugeschrieben, z.B. auch bei der Akupunktur. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, daß Naloxon, ein

Morphinantagonist, die Analgesie durch Akupunktur beim Menschen vermindert (1,42,43).

Leider ist es noch nicht gelungen, Analgetika von Morphin-ähnlicher Potenz herzustellen, die nicht abhängig machen. Die natürlich vorkommenden Endorphine werden zu schnell abgebaut, so daß man sie therapeutisch noch nicht nutzen kann (24). Unter Berücksichtigung dieser neuen Befunde läßt sich auch die besondere Wirkung des Thymoleptikums Clomipramin erklären. Vom Clomipramin ist bekannt, daß es den aktiven Rücktransport von Serotonin in die Nervenzelle hemmt (29,34). Dadurch steht am Rezeptor vermehrt Serotonin zur Verfügung und das descendierende serotoninerge schmerzhemmende System wird aktiviert und blockiert möglicherweise die afferenten Schmerzimpulse in den segmentalen Hinterhornneuronen. Clomipramin hemmt aber nicht wie andere Antidepressiva den Noradrenalin-Rücktransport und steigert somit nicht die Verfügbarkeit von Noradrenalin.

Neuere tierexperimentelle Befunde weisen aber darauf hin, daß es neben dem serotoninergen absteigenden schmerzinhibierendem System wahrscheinlich noch andere descendierende schmerzhemmende Systeme gibt, bei denen andere Neuromodulatoren bzw. Neurotransmitter eine Rolle spielen (64). Möglicherweise erklärt sich dadurch der gute schmerzhemmende Effekt, den auch Neuroleptika und andere Thymoleptika zeigen.

Wahrscheinlich sind die von uns beobachteten schlechten Ergebnisse einer Clomipramin-Behandlung bei Patienten, bei denen im Zusammenhang mit einer Multiplen Sklerose oder einer Syringomyelie ein Schmerzsyndrom aufgetreten ist, auf eine zentrale Schädigung der schmerzhemmenden descendierenden Fasersysteme zurückzuführen, so daß eine Aktivierung der medullären Neurone durch Clomipramin wirkungslos bleibt. Weitere Beobachtungen und Untersuchungen hierzu sind erforderlich.

Bei atypischen Schmerzsyndromen, d.h. bei solchen Schmerzen, bei denen keine neurologische Ursache für den Schmerz gefunden werden konnte, zeigte eine Behandlung mit Clomipramin und/oder Neuroleptika und/oder Carbamazepin keine entscheidende Besserung. Daraus kann gefolgert werden, daß vor Einleitung einer Schmerztherapie zunächst nach der Ätiologie des Schmerzes gesucht werden muß. Wenn sich aufgrund einer eingehenden neurologischen Diagnostik einschließlich elektrophysiologischer Methoden keine Hinweise für eine neurogene Ursache des Schmerzes ergeben, kann auch von einer Kombinationsbehandlung von Clomipramin und Neuroleptika mit keiner Besserung gerechnet werden.

Eine Kontrolluntersuchung von Patienten mit neurogenen Schmerzen, die mit Clomipramin in Kombination mit geringen von Neuroleptika behandelt wurden, zeigte, daß sich mit psychotropen Medikamenten auch noch gute Langzeiterfolge erzielen lassen. Ähnliche Ergebnisse wurden von an-

deren Autoren veröffentlicht (28,30,31). In unserer Studie gaben immerhin noch 7 von 17 Fällen (42%) eine gute Besserung an.

Die Ergebnisse bei unseren Patienten mit Trigeminus-Neuralgien weisen darauf hin, daß die zusätzliche Gabe von Clomipramin und/oder Neuroleptika zu dem in jedem Falle verabreichten Carbamazepin den Therapieerfolg verbessern kann. Die Erfolgsquote einer solchen Kombinationsbehandlung lag bei 88%. Ähnliche Erfolge wurden auch von anderen Autoren berichtet (21,46,55). Aufgrund dieser guten Erfolge kann davon ausgegangen werden, daß die zusätzliche Verabreichung von Clomipramin in manchen Fällen eine sinnvolle Erweiterung der Therapie bei der Trigeminusneuralgie darstellt.

15 von 30 Patienten (50%) mit neurogenen Schmerzen, die mit Hilfe einer transcutanen elektrischen Nervenstimulation behandelt wurden, zeigten während der ersten 12 Behandlungstage eine gute bzw. vollständige Besserung. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von Loeser und Black (39) überein. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch andere Autoren (23,32,40). Im Gegensatz zu den im Vergleich herangezogenen Ergebnissen dieser Autoren, die in der Regel eine Monotherapie mit transcutaner Nervenstimulation durchführten, wurden die meisten unserer Patienten zusätzlich noch medikamentös behandelt.

Im Vergleich zu den noch relativ günstigen Langzeitergebnissen mit Clomipramin in Kombination mit geringen Mengen von Neuroleptika waren die Langzeiterfolge der TENS-Therapie mit 15% (gute Beserung nur noch bei 3 von 20 Patienten) weniger erfreulich. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren berichtet (39,51). Allerdings gaben 8 von 20 Patienten nach einer Langzeittherapie mit transcutaner Nervenstimulation noch eine geringe Besserung an.

Im Vergleich zur medikamentösen Therapie sind Nebenwirkungen bei der TENS-Therapie relativ selten und absolute Kontraindikationen bestehen nicht (9,59,60). Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte kann davon ausgegangen werden,daß sich bei Beginn einer Behandlung von neurogenen Schmerzen eine Kombination von psychotropen Medikamenten und TENS zur Aktivierung des schmerzhemmenden Systems empfiehlt. Allerdings läßt die Wirkung der psychotropen Medikamente als auch der TENS nach einiger Zeit nach. Dabei scheint die Kombinationsbehandlung mit Clomipramin und Neuroleptika im Hinblick auf den Langzeiterfolg der transcutanen Nervenstimulation überlegen zu sein.

7. Zusammenfassung

Bei insgesamt 82 Patienten mit chronischen neurogenen Schmerzen, die als Folge einer traumatischen oder entzündlichen Schädigung peripherer Nerven, von Nervengeflechten oder Nervenwurzeln entstanden waren, wurde eine Behandlung mit psychotropen Medikamenten durchgeführt. Dabei zeigte sich die eindeutige Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung mit Clomipramin (Anafranil^{R}) und geringen Dosen von Neuroleptika über eine alleinige Neuroleptika-Therapie. Unter Berücksichtigung neuerer anatomischer, biochemischer und pharmakologischer Untersuchungen kann gefolgert werden, daß Clomipramin eine spezifische Wirkung auf das zentrale schmerzhemmende System ausübt. Wahrscheinlich werden serotoninerge, absteigende, schmerzinhibierende Neuronensysteme durch Clomipramin aktiviert und afferente Schmerzimpulse bei chronischen neurogenen Schmerzsyndromen in den segmentalen Hinterhornneuronen gehemmt.

Bei atypischen Schmerzsyndromen, d.h. bei solchen Schmerzen,bei denen keine neurologische Ursache für den Schmerz gefunden werden konnte, zeigte eine Behandlung mit psychotropen Medikamenten keine entschei-

dende Besserung. Vor Einleitung einer Schmerztherapie muß deshalb das Schmerzsyndrom geklärt und definiert werden. Psychogene Schmerzen können mit psychotropen Medikamenten nicht erfolgreich behandelt werden.

Durch die zusätzliche Gabe von Clomipramin und/oder Neuroleptika zu dem in jedem Falle verabreichten Carbamazepin bei Patienten mit Trigeminus-Neuralgien kann der Behandlungserfolg verbessert werden. Die Erfolgsquote einer solchen Kombinationsbehandlung lag bei 88 %.

Eine Kontrolluntersuchung von Patienten mit neurogenen Schmerzen, die mit Clomipramin in Kombination mit geringen Dosen von Neuroleptika behandelt wurden, zeigte, daß sich mit psychotropen Medikamenten auch noch gute Langzeiterfolge erzielen lassen.

Bei Patienten mit neurogenen Schmerzen, bei denen nach medikamentöser Behandlung kein Erfolg eingetreten war, wurde zusätzlich eine transcutane elektrische Nervenstimulation durchgeführt. Mit Hilfe einer solchen Kombinationsbehandlung konnte immerhin bei 50 % der Patienten noch eine gute bzw. vollständige Besserung erreicht werden. Allerdings waren die Langzeiterfolge bei dieser mit transcutaner elektrischer Nervensti-

mulation behandelten Patientengruppe ungünstiger als die Ergebnisse bei den Patienten mit neurogenen Schmerzen, die allein auf Clomipramin und/oder geringe Dosen von Neuroleptika ansprachen und dementsprechend über Monate hinweg behandelt wurden.

Literaturverzeichnis

1. ADAMS, J.E.: Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in the human. Pain 2 (1976), 161-166.

2. ADLER, R.H.: Psychotropic agents in the management of chronic pain. J.human stress 4 (1978), 13-17.

3. AKIL, H., MAYER, D.J.: Antagonism of stimulation-produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthesis inhibitor. Brain Res.44 (1972), 692-697.

4. BASBAUM, A.I., H.L.FIELDS: Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. Ann.Neurol.4 (1978), 451-462.

5. BECKER, R.: Der Schmerz. Z.Allg.Med.54 (1978),1356-1361.

6. BLOM, S.: Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G.32883), Lancet 1 (1962), 839-840.

7. BOWSHER, D.: Pain pathways and mechanisms. Anaesthesia 33 (1978), 935-944.

8. BUDD, K.: Psychotropic drugs in the treatment of chronic pain. Anaesthesia 33 (1978), 531-534.

9. BURTON, C.: Neuromagnetics on experimental and clinical tool. CRC crit.Bioeng 1 (1972), 273-188.

10. DAXELMÜLLER, L.: Zur Therapie schwerer Schmerzzustände mit Tofranil. Med.Welt 43 (1966), 2339-2340.

11. DICKHAUT, H.H., P.GALIATSATOS: Neuartige Wege in der Pharmakologie von Verstimmungszuständen mit Anafranil. Nervenarzt 12 (1968), 552-556.

12. DUNSKER,S.B., F.H.MAYFIELD: Carbamazepine in the treatment of flashing pain syndrome. J.Neurosurg.45 (1976), 49-51.

13. FELDMAN,H., W.D.SIEDSCHLAG: Erfahrungen in der Behandlung der Trigeminusneuralgie mit Tegretal. Dtsch.Ges.Wesen 26 (1971), 2333-2335.

14. FREY, R., H.U.GERBERSHAGEN: Schmerz und Schmerzbehandlung heute. Gustav Fischer, Stuttgart, New York 1977.

15. GERSON, G.R., R.B.JONES, D.K.LUSCOMBE: Studies on the concomitant use of carbamazepine and clomipramine for the relief of postherpetic neuralgia. Postgrad.Med.J.Suppl.2 (1977), 104-109.

16. GOLDSTEIN,A.: Opied peptides (endorphins) in pituitary and brain. Science 193 (1976), 1081-1086.

17. HAAS,R., W.LAUBICHLER: Ein Beitrag zur medikamentösen Therapie akuter und chronischer Schmerzzustände. Wien.med.Wschr.78 (1966), 579.

18. HANNINGTON-KIEF, J.G.: Schmerzkliniken in Großbritannien. Dtsch.med.Wschr.104 (1979), 419-421.

19. HATANGDI, V.S., R.A.BOAS, E.G.RICHARDS: Postherpetic neuralgia: Management with antiepileptic and tricyclic drugs. In: Bonica, J.J., D.Albe-Fessara (eds.). Advances in pain research and therapy. Raven Press, New York, Vol.1 (1976), 583-587.

20. HEINRICH, K.: Leitlinien der Thymolepsie. Nervenarzt 8 (1968), 350-353.

21. HIRSCHMANN, J., W.ROOS: Begleitwirkungen hoher Phenothiazingaben bei geistesgesunden Patienten höheren Lebensalters mit chronischen Schmerzzuständen. aus: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie, pp.64-69, ed. Kranz, H. und K.Heinrich, G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1964).

22. JAHNKE, E., E.JAHNKE: Beitrag zur Therapie der Trigeminusneuralgie. Med.Welt 19 (1965), 1073-1074.

23. JÖRG, J., P.MANGELSHAGEN: Neurophysiologische und klinische Befunde zur Schmerzbehandlung mit der Elektrostimulation. Med.Welt 29 (1978), 911-918.

24. KAUFMANN,B.: Endorphine - die Opiate vom Ich. Selecta 5 (1979), 358-365.

25. KELLAWY, P.: The William Osler medal essay - the part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. Bull.Hist.Med.20 (1946), 112.

26. KERR, F.W.L.: The etiology of trigeminal neuralgia. Arch.Neurol.(Chic.) 8 (1963), 15-25.

27. KILLIAN, J.M., G.H.FROMM: Carbamazepine in the treatment of neuralgia use and side effects. Arch.Neurol.19 (1968), 129-136.

28. KOCHER, R.: Die Behandlung chronischer Kreuzschmerzen mit Psychopharmaka. Münch.med.Wschr.119 (1977), 1241-1244.

29. KOCHER,R.: Die Behandlung chronischer Schmerzen mit Psychopharmaka. Pharmakotherapie 1 (1978), 52-58.

30. KOCHER,R.: Psychopharmakotherapie des Kreuzschmerzes. Therapiewoche 28 (1978), 5664-5670.

31. KOCHER,R., G.ROHRER: Die Behandlung schwerer chronischer Schmerzzustände mit einer Kombination von Thymoleptika und Neuroleptika. Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 63 (1974), 1562-1567.

32. KRAINICK, J.U., U.THODEN: Methoden der elektrischen Schmerzunterdrückung. Langenbecks Arch.Chir.342 (1976), 75-81.

33. KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz.Med.Wschr.35 (1957), 1135-1140.

34. KUSCHINSKY, G.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, Stuttgart 1978.

35. LENDLE, L.: Pharmakologische Seite der Schmerzbekämpfung. Med.Welt 21 (1966), 118.

36. LEY, H.: Das Schmerzproblem in der Inneren Medizin. Med.Klin.21 (1956), 884-889.

37. LIEBESKIND,J.C. and L.A.PAUL: Psychological and physiological mechanisms of pain. Ann.Rev.Psychol.28 (1977), 41-60.

38. LINKE,H.: Die Entpersönlichung des Schmerzes durch Phenothiazinderivate. Ther.Berichte 35 (1963), 94.

39. LOESER,J.D., R.G.BLACK, A.CHRISTMAN: Relief of pain by transcutaneous stimulation. J.Neurosurg.42 (1975), 308-314.

40. LONG,D.M.: External electrical stimulation as a treatment of chronic pain. Minn.Med.57 (1974), 195-198.

41. MAROTTA,J.T.: Treatment of tic douloureux with particular reference to the use of tegretal. Therap.1/1 (1971), 10-15.

42. MAYER,D.J. and D.D.PRICE: Central nervous system mechanisms of analgesia. Pain 2 (1976), 379-404.

43. MAYER,D.J. and D.D.PRICE and A.RAFII: Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. Brain Res.121 (1977), 368-372.

44. MAYER, K.: Klinische und pharmakopsychologische Untersuchungen zur therapeutischen Wirkungsweise von Phenothiazinen. Med.Welt 15 (1959), 733-736.

45. MAYER,K.: Neurologische und neuropsychische Folgeerscheinungen nach Amputation. Med.Welt 21 (1970), 373-379.

46. MAYER,K., P.OLDENKOTT: Zur Behandlung der Trigeminusneuralgie mit zentral und peripher wirksamen Medikamenten. Dtsch.Z.Nervenheilk .180,6 (1960), 665-676.

47. MELZACK, R.: The puzzle of pain. Basic Books, Inc., New York, 1973.

48. MELZACK, R., P.D.WALL: Pain mechanisms: a new theory. Science 150 (1965), 971-977.

49. MEYERS, F.H., E.JAWETZ, A.GOLDFIEN: Lehrbuch der Pharmakologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1975.

50. MUMENTHALER,M.: Neurologie. Thieme, Stuttgart 1979.

51. PANHANS, Ch., N.MÜLLER-SEUER: Transkutane Nervenstimulation beim Kreuzschmerz. Münch.med.Wschr.119)1977), 1261-1262.

52. PENZHOLZ, H., A.KÜHNER: Behandlung von Schmerzzuständen mit Elektrostimulation. Med.Welt 30 (1979), 177-181.

53. RADEBOLD,H.: Behandlung chronischer Schmerzzustände mit Anafranil. Med.Welt 22 (1971), 337-339.

54. REGALADO, R.G.: Anafranil in the management of long-term pain: a preliminary report. J.Int.Med.Res.4 (1976), 54-55.

55. ROSS, G.S., M.CHIPMAN: The Neuralgias. Clin.Neurol.3 (1974), 1-28.

56. SHEALLY, C.N.: Transcutaneous electrical stimulation for control of pain. Clin.Neurosurg.21 (1974), 269-277.

57. STERNBACH, R.A., JANOWSKY, D.S., HUEY, L.Y., SEGAL, D.S.: Effects of altering brain serotonin activity on human chronic pain. In: Bonica, J.J., Albe-Fessard, D.(eds.), Advances in pain research and therapy. (1976). Raven Press, New York, Vol.1, p 601.

58. STRASSBURG, H.M., J.U.KRAINICK, U.THODEN: Influence of transcutaneous stimulation (TNS) on acute pain. J.Neurol.217 (1977), 1-10.

59. THODEN, U., J.U.KRAINICK,: Ambulante Schmerzbehandlung durch transkutane Nervenstimulation. Dtsch.Med.Wschr.99 (1974), 1692-1693.

60. THODEN, U., R.P.GRUBER, J.U.KRAINICK, L.HUBER-MUCK: Langzeitergebnisse transkutaner Nervenstimulation bei chronisch neurogenen Schmerzzuständen. Nervenarzt 50 (1979), 179-184.

61. TRICK, K.L.K.: The use of psychotropic drugs in a pain clinic. J.Int.Med.R es.4 (1976), 68-72.

62. WOLF,G.: Konservative Schmerztherapie. ZFS (Stuttgart) 54 (1978), 769-773.

63. ZIMMERMANN, M.: Neurophysiologische Grundlagen von Schmerz und Schmerztherapie. Langenbecks Arch.Chir. 342 (1976), 63-74.

64. ZIMMERMANN, M.: Neurophysiologische Mechanismen von Schmerz und Schmerztherapie. In: Kocher, R., D.Gross, H.E.Kaeser: Schmerzstudien, Gustav Fischer, Stuttgart, New York, Band 3 (1980), 1-21.

Herrn Priv.Doz. Oberarzt Dr. H.-D. Langohr danke ich für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 28.Oktober 1944 wurde ich, Manfred Gläser, als Sohn des Angestellten Gottlieb Gläser und der Friederike Gläser, geborene Stoll, in Plattenhardt geboren.
Von 1951 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Plattenhardt, anschließend die Mittelschule in Bernhausen, wo ich 1961 das Zeugnis der Mittleren Reife ablegte.

Nach Absolvierung einer Mechanikerlehre und Weiterbildung zum Detailkonstrukteur für Maschinenbau arbeitete ich in mehreren Firmen.
Von 1967 bis 1970 besuchte ich das Staatliche Institut zur Erlangung der Hochschulreife in Stuttgart, wo ich am 8.Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.
Anschließend arbeitete ich als Konstrukteur für Maschinenbau. Im Sommersemester 1973 begann ich mit dem Studium der Medizin und der Zahnmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Meine gesamte Studienzeit verbrachte ich in Göttingen, wo ich am 12.Dezember 1979 das Staatsexamen der Zahnheilkunde ablegte.
Seit August 1980 absolviere ich meine Assistentenzeit als Zahnarzt.